

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



21 Aktenzeichen: 101 18 603.7
22 Anmeldetag: 12. 4. 2001
43 Offenlegungstag: 17. 10. 2002

DE 101 18 603 A 1

71 Anmelder:

Hausdorf, Gerd, Prof. Dr.med., 30938 Burgwedel,
DE; Niemeyer, Matthias, Dr.-Ing., 30163 Hannover,
DE; Heublein, Bernd, 30627 Hannover, DE; Fischer,
Alfons, 45239 Essen, DE; Meyer, Jörg, 22297
Hamburg, DE

74 Vertreter:

LENZING GERBER Patentanwälte, 40470
Düsseldorf

72 Erfinder:

Hausdorf, Gerd, Prof. Dr., 30938 Burgwedel,
(verstorben), DE; Niemeyer, Matthias, Dr.-Ing.,
30163 Hannover, DE; Peuster, Matthias, Dr., 30559
Hannover, DE; Heublein, Bernd, Prof. Dr., 30627
Hannover, DE

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:

DE 199 50 386 A1
DE 199 45 049 A1
DE 198 56 983 A1
DE 197 31 021 A1
DE 195 06 188 A1
DE 296 03 027 U1
US 58 91 507 A
US 56 49 977 A
EP 09 47 204 A2
WO 98 36 784 A1
WO 01 49 335 A1
WO 00 71 052 A1
WO 00 38 753 A1
WO 00 32 255 A1

UNGETHÜM, M., WINKLER-GNIEWEK, W.:
Toxikologie der
Metalle und Biokompatibilität metallischer
Implantatwerkstoffe. In: Z. Orthop. 122, 1984,
S.99-105;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

54 Biologisch abbaubare medizinische Implantate aus der Kombination von metallischen und nichtmetallischen Werkstoffen

57 Die Erfindung betrifft ein biodegradierbares Implantat mit einer Stützstruktur aus einem ersten Werkstoff, ausgewählt aus der Gruppe der Wolfram, Eisen oder Magnesium als Hauptbestandteil enthaltenden Legierungen, vorzugsweise Wolfram, der mittels korrosivem Abbau ganz oder teilweise degradierbar ist. Weil ein zweiter vorzugsweise nichtmetallischer Werkstoff mit dem ersten Werkstoff verbunden ist, kann der zweiten Werkstoff während und nach der Degradation des ersten Werkstoffes therapeutische Funktionen übernehmen.

DE 101 18 603 A 1

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Implantat mit den Merkmalen des Oberbegriffs des Anspruchs 1.

[0002] Der grundlegende Nutzen durch Korrosion abbaubarer medizinischer und biologischer Implantate ist in der DE 197 31 021 A1 dargelegt, die den gattungsbildenden Stand der Technik darstellt. Fast alle Metalle oder metallischen Legierungen unterliegen korrosiven Prozessen, die von den Umgebungsbedingungen abhängen. Damit Metalle bzw. Metalllegierungen durch Korrosion im Biosystem abgebaut werden können, müssen im entsprechenden biologischen System (menschlicher Organismus, tierischer Organismus, pflanzlicher Organismus, tierisches oder pflanzliches Ökosystem) geeignete Bedingungen herrschen. Besonders günstig ist es, wenn der durch Korrosion bedingte Abbau aufgrund der besonderen Umgebungsbedingungen des biologischen Systems nur dort erfolgt bzw. nur in bestimmten Kompartimenten des Systems wie z. B. im kardiovaskulären System erfolgt.

[0003] Für die Mehrzahl der medizinischen und sonstigen biologischen Anwendungen wird angestrebt, dass der Implantatwerkstoff bzw. das Implantat biologisch weitgehend inert ist bzw., biokompatibel ist. Für ein degradierbares Implantat kann ein derartiges inertes Verhalten jedoch unerwünscht sein, wenn das Implantat z. B. den Verschluss eines Gefäßes oder Defektes im Herzen herbeiführen soll. Wird das Implantat abgebaut ohne zu einer biologischen Reaktion zu führen, bleibt es also vollkommen inert, so kommt es mit dem Abbau des Implantates zur Wiedereröffnung des Gefäßes. Ein derartiges Verhalten wurde für die medizinische Anwendung von Verschlusssystemen aus Wolfram (Wolfram-Coils) beobachtet. Wolfram wurde aufgrund seiner hohen Thrombogenität, geringen Gewebereaktion und hohen Korrosionsbeständigkeit ausgewählt. Histologische Untersuchungen im Tiermodell zeigten eine mäßige Gewebereaktion im Sinne einer Fremdkörperreaktion (Zhengsong et al, 1996; Byrne et al, 1997; Mawad et al, 1995; Reul et al, 1997; Pile-Spellman, 1997). Andere Untersuchungen ergaben nur eine geringe Gewebereaktion auf Wolfram(elektroden), die als nicht-toxisch eingruppiert wird (Dymond et al, 1970, Stensaas et al, 1978). Bei der Anwendung als Coil zum Verschluss von Gefäßen beim Menschen fiel eine Korrosion der Wolfram-Coils auf (Moret et al, 1998), die nach 33–45 Monaten radiologisch nachweisbar wurde. Die Wolframspiegel im Blut waren bei den betreffenden Patienten erhöht, ohne dass nachteilige Auswirkungen auftraten.

[0004] Es wird vermutet, dass die Korrosion der Coils zu einer Wiedereröffnung des durch den Coil verschlossenen Gefäßes führt. Ein derartiger Mechanismus wäre nachteilig, weil das Ziel der Coil-Implantation der Verschluss des Gefäßes ist. Die Korrosion der Wolfram-Coils wird deshalb bei Verschlusssystemen als nachteilig angesehen. Sie führt zu einem Implantatversagen, denn der ursprüngliche erreichte Zweck des Implantates, der Gefäßverschluss, wird durch die Korrosion wieder zunichte gemacht.

[0005] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es deshalb, ausgehend von einem Implantat mit den Merkmalen des Oberbegriffs des Anspruchs 1 ein medizinisches oder sonstiges biologisches Implantat zu schaffen, das eine metallische, abbaubare Stützstruktur und eine biologisch aktive Komponente aufweist, wobei die aktive Komponente einen therapeutischen Effekt auch nach teilweisem oder vollständigem Abbau der Stützstruktur aufrecht erhält.

[0006] Diese Aufgabe wird von einem Implantat mit den Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst.

[0007] Weil das Implantat die Kombination von einem metallischen ersten Werkstoff, ausgewählt aus der Gruppe

der Wolfram, Eisen oder Magnesium als Hauptbestandteil enthaltenden Legierungen, vorzugsweise Wolfram, und einem zweiten vorzugsweise nichtmetallischen Werkstoffen aufweist, kann dem ersten Werkstoff eine temporär erforderliche Stützfunktion zukommen, während der zweite Werkstoff eine biologische Reaktion herbeiführt, die zum Gefäßverschluss durch körpereigenes Gewebe führt, der auch dann bestehen bleibt, wenn der erste Werkstoff degradiert ist. Der zweite Werkstoff kann während und nach der Degradation des ersten Werkstoffes therapeutische Funktionen übernehmen, die den ersten Werkstoff ersetzen oder die mit dem ersten Werkstoff nicht erzielbar sind.

[0008] Darüber hinaus kann durch die Wirkung des zweiten Werkstoffes ein biologisches Milieu geschaffen werden, durch das die Korrosion des ersten Werkstoffes günstig beeinflusst wird, also entsprechend den biologischen Anforderungen schneller, langsamer oder mit einer Latenz erfolgt.

[0009] Das Hybridimplantat kann bestehen aus

Drähten

Fasern

Fäden

Schäumen

Röhrchen

Folien

Beschichtung des Metalls

[0010] Die Verbindung zwischen Material 1 und Material 2 kann mit folgenden Verfahren bewirkt werden:

Verweben, Spinnen oder Flechten,

Umwickeln,

Kleben,

Thermische Verfahren,

Fotodynamische Verfahren incl. Laserschweißen,

Chemische Bindung,

Beschichtung.

[0011] In besonderen Situationen, wie z. B. bei einer bereits bestehenden Gewebewucherung, kann es wünschenswert sein, wenn im Rahmen der Korrosion aus der Legierung Substanzen freigesetzt werden, die eine lokale Toxizität bewirken und so die Gewebewucherung vermindern können, jedoch durch den Blutstrom so ausgewaschen werden, daß sie zu keiner Toxizität für den Gesamtorganismus (keine systemische Toxizität) entfalten.

[0012] Folgende Anwendungen kommen in Frage:

Verschlusssysteme: Gefäßembolise, Coils, Schirmchen

entsprechend dem derzeitigen technischen Stand, wobei der dauerhafte Verschluss durch eine Fremdkörperreaktion und Ausbildung körpereigenen Bindegewebes sichergestellt ist.

Stützsyste me zur Einbringung eines Conduits oder einer Herzklappe oder zur lokalen Medikamentenfreisetzung innerhalb oder außerhalb des Gefäßsystems

Freisetzung von Wirksubstanzen Zellmaterial, genetischer Information aus dem Material selbst oder durch Freisetzung zusätzlich eingebrachter Wirkstoffe aus dem Implantat

[0013] Vorteile dieser Erfindung liegen allgemein in der ausgezeichneten Biokompatibilität von Wolfram und Wolframverbindungen, denn der korrosive Abbau erfolgt im menschlichen Organismus ohne bekannte Nebenwirkungen. Die Korrosion erfolgt unter definierten biologischen Bedingungen, die durch den Zusatz eines zweiten Materials im Sinne eines Hybrides beeinflusst werden können. Schließlich ist das Implantat als Träger für eine lokale Wirkstofffreisetzung geeignet.

[0014] Wolfram ist ein normaler Bestandteil des tierischen und menschlichen Organismus. Es wird resorbiert (8–13 µg/Tag beim Menschen) und schnell ausgeschieden (ca. 80% innerhalb einer Stunde). Wolfram kann in Konkurrenz zum Molybdän treten und z. B. Molybdän in dem Enzym Xanthin-Oxidase ersetzen. Diese Austausch führt zu ei-

ner verminderten Entstehung von Wasserstoffperoxid (Takeyama et al, 1996). Untersuchungen zum Korrosionsverhalten von Wolfram und Wolfram-Legierungen (Chung et al 1988) zeigen, dass Wolfram-Legierungen mit einem Wolfram-Anteil über 97% (W97) keiner Korrosion in NaCl-Lösungen unterlagen, während Legierungen mit einem geringeren Wolfram-Gehalt (z. B. W90 mit 90% W) stark korrodierten.

[0015] Andererseits kann die Korrosion von Implantaten, wie im gattungsbildenden Stand der Technik dargelegt, günstig sein, wenn der Abbau erwünscht ist. Als Lösung der Problematik, dass eine ausgezeichnete Biokompatibilität des abbaubaren metallischen ersten Werkstoffes für Anwendungen, bei denen ein Verschluss erzielt werden soll, nachteilig sein kann, wird der metallische erste Werkstoff mit einem zweiten Werkstoff kombiniert, dessen Aufgabe es allein ist, eine Wiedereröffnung des Gefäßes oder des Gewebedefektes zu verhindern. Geeignete Maßnahmen, eine Wiedereröffnung des Gefäßes oder Gewebedefektes zu verhindern sind:

eine ausgeprägte Entzündungsreaktion
lokale Toxizität und Zerstörung von Gewebestrukturen
lokale Apoptoseinduktion
Schaffung eines Proliferationsreizes durch Wachstumsfaktoren

Wirkung als biologische Matrix

[0016] Der Abbau im biologischen System betrifft neben dem menschlichen Organismus, tierischen Organismus auch den pflanzlichen Organismus, sowie tierische oder pflanzliche Ökosysteme,

[0017] Der erste Werkstoff besteht aus Strukturmaterialien zum Erreichen der geforderten primären mechanischen Eigenschaften. Hier sind die aus dem gattungsbildenden Stand der Technik bekannten Legierungen jeweils mit den Hauptbestandteilen Wolfram, Eisen oder Magnesium vorteilhaft. Insbesondere Wolfram weist besonders gute biologische Verträglichkeit bei vorteilhafter Abbaurate auf.

[0018] Gleichzeitig kann die Korrosion des ersten Werkstoffes für die lokale Freisetzung von Wirksubstanzen, Zellmaterial, genetischer Information aus dem Material selbst oder durch Freisetzung zusätzlich eingebrachter Wirkstoffe aus dem Implantat genutzt werden.

[0019] Der zweite Werkstoff ist ausgewählt aus der Materialgruppe, die folgendes umfasst:

Synthetische Polymere (vorzugsweise Polylactide, Polyglycolide, Polyurethane),

epsilon-Capronsäure, Polybutyrate,

Biologische Polymere vorzugsweise auf der Basis von Kollagenen (wie Catgut, porcine small intestine submucosa (SIS), Decatel), Fibrin, Polysaccharide, Mucopolysaccharide, Chondroitinsulfate,

Copolymere bestehend aus synthetischen und biologischen Komponenten

bimetallische Hybride aus Wolfram in Kombination mit Eisen bzw. Eisenlegierungen oder Zink bzw., Zinklegierungen sowie Kombinationen aus diesen verschiedenen Gruppen (z. B. Polylactide mit Kollagenen).

[0020] Im folgenden wird die vorliegende Erfindung anhand von zwei Ausführungsbeispielen beschrieben.

Beispiel 1

Coil

[0021] Ein Coil wird in an sich bekannter Weise aus einem Wolframdraht mit einem Wolfrangehalt zwischen 80% und 95% gefertigt. Der Coil wird dann mit einem zweiten Werkstoff in der Weise beschichtet, dass der Wolframdraht als er-

ster Werkstoff von dem umgebenden Milieu nach wie vor zugänglich bleibt, beispielsweise indem eine offenporige Schicht aus Kollagen 2-4, PU oder Polybutyrat jeweils mit einem Wachstumsfaktor wie PDGF (thrombo + prolif), Kollagen mit Zellen (Fibroblasten, mit FGF stimuliert) aufgetragen wird.

[0022] Der Coil wird dann in vivo mittels Korrosion langsam abgebaut, indem der erste Werkstoff degradiert. Der zweite Werkstoff verschleißt währenddessen das behandelte Gefäß durch induziertes Gewebewachstum und sorgt so dafür, dass auch nach vollständigem Abbau des ersten Werkstoffes kein Implantatversagen vorliegt.

Beispiel 2

Schirm-Cardioseal-System

[0023] Ein Schirm von der Bauart eines Cardioseal-Systems (Doppelschirmchen) wird hergestellt aus einem ersten Werkstoff (Wolframlegierung wie oben in Beispiel 1) als Stützstruktur und bespannt mit einem zweiten Werkstoff, in diesem Beispiel mit porcine small intestine submucosa (SIS) und einem damit verbundenen Wirkstoff platelet derived growth factor (PDGF).

[0024] Der Schirm wird eingesetzt und verschleißt zunächst den behandelten Ductus rein mechanisch. Mit der Zeit induziert der zweite Werkstoff ein Gewebewachstum, dass ebenfalls zum Verschluss führt, während wie oben beschrieben die aus dem ersten Werkstoff gefertigte Stützstruktur degradiert. Der Wegfall der Stützfunktion des ersten Werkstoffes führt dabei nicht zu einem Implantatversagen.

[0025] Bei beiden Ausführungsbeispielen kann beispielsweise der Effekt erzielt werden, dass ein entsprechendes bei sehr jungen Patienten eingesetztes Implantat nach wenigen Wochen seine Stützfunktion verliert und mechanisch instabil wird. Die Funktion bleibt durch das induzierte Gewebewachstum jedoch voll erhalten. Da die behandelten Organe oder Gefäße bei jungen Patienten noch wachsen, wird auf diese Weise verhindert, dass die nicht mitwachsenden metallischen Anteile aufgrund ihrer relativ zum Organ oder Gefäß abnehmenden Größe zu Problemen führen. Während konventionelle Implantate sich schlimmstenfalls verlagern können, ist dies bei erfindungsgemäßen Implantaten ausgeschlossen.

Literatur

- A disturbing finding, Int. Neuroradiol. 4:337-340 (1998)
- Bul N et al, On the mechanism for improved passivation by additions of tungsten to austenitic steels, Corrosion 39: 491-496 (1983)
- Byrne et al, The nature of thrombosis induced by platinum and tungsten coils in saccular aneurysms. AJNR-19: 29-33 (1997)
- Chung JG et al. Stress corrosion cracking behaviour of tungsten heavy alloys in sodium chloride solution. Corrosion 44: 435-442 (1988)
- Reul J et al. Corrosion of tungsten spirals. Intervent. Neuroradiol. 4: 341-342 (1998)
- Reul et al-Long-term angiographic and histopathologic findings in experimental aneurysms of the carotid bifurcation embolized with platinum and tungsten coils. AJNP, 18: 35-42 (1997)
- Weill A et al. "Corrosion" of tungsten spirals.
- Yanamoto A et al. Cytotoxicity evaluation of 43 metal salts using murine fibroblasts and osteoblastic cells. J Biomed Mater Res 39: 331-340 (1998)

Patentansprüche

1. Biodegradierbares Implantat mit einer Stützstruktur aus einem ersten Werkstoff, ausgewählt aus der Gruppe der Wolfram, Eisen oder Magnesium als Hauptbestandteil enthaltenden Legierungen, vorzugsweise Wolfram, der mittels korrosivem Abbau ganz oder teilweise degradierbar ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass ein zweiter vorzugsweise nichtmetallischer Werkstoff mit dem ersten Werkstoff verbunden ist.
2. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der zweite Werkstoff geeignet ist, eine biologische Reaktion herbeizuführen, die zu einem Wachstum von körpereigenem Gewebe führt.
3. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der erste Werkstoff in der Form von Draht, Fasern, Fäden, Schaum, Röhrchen und/oder Folien vorliegt.
4. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der erste Werkstoff und der zweite Werkstoff derart miteinander verbunden sind, dass beide Werkstoffe gleichzeitig für ein umgebendes biologisches Milieu zugänglich sind.
5. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung des ersten Werkstoffs mit dem zweiten Werkstoff nach wenigstens einem der folgenden Verfahren erfolgt:
Verweben, Spinnen oder Flechten,
Umwickeln,
Kleben,
Thermische Verfahren,
Photodynamische Verfahren incl. Laserschweißen,
Chemische Bindung,
Beschichtung.
6. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der zweite Werkstoff ist ausgewählt aus der Materialgruppe, die folgendes umfasst:
Synthetische Polymere (vorzugsweise Polylactide, Polyglycolide, Polyurethane),
epsilon-Caprone Säure, Polybutyrate,
Biologische Polymere vorzugsweise auf der Basis von Kollagenen (wie Catgut, porcine small intestine submucosa (SIS), Decatel), Fibrin, Polysaccharide, Mucopolysaccharide, Chondroitinsulfate,
Copolymere bestehend aus synthetischen und biologischen Komponenten
bimetallische Hybride aus Wolfram in Kombination mit Eisen bzw. Eisenlegierungen oder Zink bzw. Zinklegierungen
sowie Kombinationen aus diesen verschiedenen Gruppen (z. B. Polylactide mit Kollagenen).